

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

954
N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean Claude RIMBERT

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 8 Novembre 1937, à Paris-9^e

Présentée et soutenue publiquement le

196

**CONTRIBUTION
A L'ETUDE DES TROUBLES NEURO-PSYCHIQUES
DANS L'HEMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE**

Président : M. BROUET, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1964

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean Claude RIMBERT

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 8 Novembre 1937, à Paris-9^e

Présentée et soutenue publiquement le

196

CONTRIBUTION
A L'ETUDE DES TROUBLES NEURO-PSYCHIQUES
DANS L'HEMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE

Président : M. BROUET, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1964

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRÉ (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART-D'ALLAINES (F. DE), GENNES (L. DE), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIÉDELIEVRE (R.), QUÉNU (J.), RICHET (C.), SENÈQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN : Gaston CORDIER,

1^{er} ASSESSEUR : Daniel BARGETON — 2^e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique . .	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLÉ (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports .	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale . . .	BUGNARD (L.)
	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Cancérologie méd. et soc.	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et méd. préven. .	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)

	MM.
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale . .	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire . .	TURIAF (J.)
Pathol. et thérap. générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
	PARROT (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale .	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée .	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)

Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

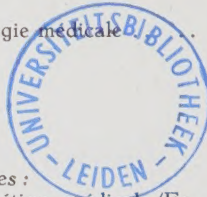
a) PROFESSEURS TITULAIRES :

Cliniques :

— carcinologique chirurg. (Necker)	REDON (H.)
— cardiol. (Broussais) . .	SOULIÉ (P.)
— chirurgicales : <i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.); - <i>Cochin</i> : LEGER (L.); - <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.); - <i>Pitié</i> : CORDIER (G.); - <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.); - <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.); - <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) . . .	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	DUBOST (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	MATHEY (J.)
— endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)

Cliniques :

— Génétique médicale (En- fants-Malades)	LAMY (M.)
— gynécologique (Broca).	HUGUIER (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) .	DEGOS (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
— malad. metab. (Necker)	HAMBURGER (J.)
— maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière) .	CASTAIGNE (P.)



<i>Cliniques :</i>	MM.
— médicales : Broussais : MILLIEZ (P.), LENÈGRE (J.); - Cochin : BROUET (G.); - Hôtel-Dieu : BARIÉTY (M.); - Lariboisière : SÈZE (S. DE); - Pitié : DREYFUS (G.); - Saint-Antoine : KOURILSKY (R.), BOUDIN (G.).	
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	DEBRAY (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE (J.)
— médicale propédeutique (Broussais) ..	JUSTIN-BESANÇON (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) ..	DEROT (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) ..	DAVID (M.)
— neurolog. (Salpêtrière) ..	GARCIN (R.)
— obstétricales : Baudelocque : LACOMME (M.); - Foch (Suresnes) : MERGER (R.).	
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal) ..	VARANGOT (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu) ..	RENARD (G.)
» (Cochin) ..	OFFRET (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..	AUBRY (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ..	BASTIN (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie ..	MADURO (R.)
Pneumo-Phthisiologie ..	KREIS (B.)

<i>Cliniques :</i>	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) N...	
— pneumo-phthisiologie (Laennec) ..	BERNARD (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..	MICHAUX (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	COSTE (F.)
— stomato. (Salpêtrière) ..	DECHAUME (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard) ..	ROUX (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
— toxicologique ..	GAULTIER (M.)
— urologique (Cochin) ..	ABOULKER (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique ..	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale ..	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales ..	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique ..	JUDET (R.)
Clinique urolog. (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance (Trousseau)	N...

Médecine : AZERAD (E.); BOUR (H.); LAMBLING (A.); LHERMITTE (F.); PEQUIGNOT (H.); PERRAULT (M.); SIGUIER (F.); WORMS (R.).	
Rhumatologie ..	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

<i>Anatomie :</i> MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.); GILLOT (C.); HUREAU (J.).	
<i>Anatomie pathologique :</i> Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.) <i>pr. s. ch.</i> MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GUYGOU (Ch.), <i>pr. s. ch.</i> ; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).	
<i>Anesthésiologie :</i> Mme DU BOUCHET; MM. KERN (E.); VOURCH (G.).	
<i>Bactériologie :</i> MM. BARBIER (P.); <i>pr. s. ch.</i> ; CHRISTOL (D.); DAGUET (G.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).	
<i>Biochimie médicale :</i> MM. BAULIEU (Et.), <i>m. conf.</i> ; BOURILLON (R.); CARTIER (P.), <i>pr. s. ch.</i> ; CORNILLON (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); JÉRÔME (H.); KRUH (J.); LEGRAND (J.-Cl.); NORMANN (J.).	
<i>Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports :</i> M. PLAS (F.).	
<i>Biologie médicale :</i> MM. BENHAMOU (J.-P.); BOVIN (P.); HARTMANN (L.), <i>pr. s. ch.</i>	
<i>Carcinologie :</i> MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).	
<i>Cardiologie :</i> M. HATT (P.-Y.).	
<i>Dermato-Syphiligraphie :</i> MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.); HEWITT (J.); TOURAINE (R.).	
<i>Electro-Radiologie :</i> MM. HEITZ (F.), <i>m. conf.</i> ; LEDOUX-LEBARD (G.).	
<i>Embryologie :</i> M. ROUX (Ch.).	

<i>Hématologie :</i> MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).	
<i>Histologie :</i> MM. COUJARD (R.), <i>p. s. ch.</i> ; DA LAGE; MAROIS (M.); RACADOT (J.); SCHRAMM (B.).	
<i>Hydrologie :</i> MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).	
<i>Hygiène :</i> MM. BLANCHER (G.); CORRE-HURST (Mme L.); ROUSSEL (A.); SAPIN-JALOUSTRE (H.).	
<i>Maladies infectieuses :</i> MM. DUPONT (V.); LISSAC (J.); RAPIN (M.).	
<i>Maladies métaboliques :</i> MM. ANTOINE (B.); CROSNIER (J.); RICHTER (G.); SEBAOUN (J.).	
<i>Médecine légale :</i> MM. BOURGUIGNON (A.); FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).	
<i>Médecine du Travail :</i> M. ALBAHARY (C.).	
<i>Neuro-chirurgie :</i> M. PERTUISSET (B.).	
<i>Neuro-Psychiatrie :</i> MM. CAMBIER (J.); CATHALA (H.); ESCOUROLLE (R.); GAUTIER (J.-Cl.); LAPRESLE (J.); LEREBoullet (J.); PICHOT (P.); TARDIEU (G.).	
<i>Ophtalmologie :</i> MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LÉVY (J.); LEWIN (D.); MUSSET (R.); ROBEY (M.); SENEZE (J.); SUREAU (C.); TCHOBROUTSKY (M ^{me} C.); THOYER-ROZAT (J.).	
<i>Ophtalmologie :</i> M ^{mes} AUVERT (B.); FONTAINE (M.); MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.); SARAUX (H.).	
<i>Orthopédie :</i> MM. DUPARC (J.); MAURER (P.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).	
<i>Oto-Rhino-Laryngologie :</i> MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.); SERGENT (H.).	

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (C.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉ-MONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LÉPER (J.), *pr. s. ch.*; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y.); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANI-VET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ÉTIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAUT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); ALI-SON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);

Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.*; HUGELIN (A.); LAURENT (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.*; VASSEUR (B.).

Physique médicale : MM.CHANTEUR (J.); COURSA-GET (J.); GREMY (F.), *m. conf.*; MILHAUD (G.); PAGES (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.*; TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRAEL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.).

Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCHEN (D.); FLAVIGNY (H.).

Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBVRE (J.); MICHEL (J.-R.).

Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).

Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.*; CREPY (Cl.); FLEURY (R.); GRELLET (M.).

Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P.); LABET (R.); MARCHE (J.).

Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).

Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).

Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

| *Pathologie chirurgicale* : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)
Conseiller administratif : Mlle CHANTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conser-vateur du Musée d'Histoire de la Médecine :
M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.).

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les disserta-tions qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA SŒUR

En témoignage de mon affection.

A MON ONCLE NATHAN

A MA FAMILLE

Au DOCTEUR M. CERNES

A MES AMIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. BROUET

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

En témoignage de ma gratitude.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR R.-A. SCHWOB

*Qui m'a proposé ce sujet.
Avec l'expression de ma vive reconnais-
sance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR KREMP

*Qui m'a guidé dans la réalisation de ce
travail.*

A MON MAITRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-M. VERNE

*Qui m'a toujours montré de la sympathie
et de l'amitié.*

Avec ma reconnaissance.

A MES MAITRES

A. LEMAIRE, MÉNÉGAUX, J.-P. CALVET,
G. ALBOT, J. CATHALA, G. MARCHAL,
R. LESOBRE, H. BLOCH-MICHEL,
J. GRASSET, E. BERNARD, E. JOSEPH

INTRODUCTION

L'hémochromatose primitive idiopathique, maladie métabolique héréditaire se transmettant sur le mode dominant, est caractérisée par une surcharge pigmentaire due à un trouble du métabolisme du fer.

Cette surcharge pigmentaire atteint de nombreux organes et induit à leur niveau une sclérose.

Il se trouve que les troubles neuro-psychiques, bien que décrits plusieurs fois, sont rares au cours de l'hémochromatose et les preuves anatomiques de lésions neurologiques pratiquement inexistantes.

C'est pour cela qu'il nous a paru intéressant de verser au dossier de la maladie une observation d'hémochromatose primitive avec troubles psychiques.

HISTORIQUE

L'hémochromatose a été décrite cliniquement pour la première fois par TROUSSEAU, en 1865.

En 1882, HANOT et CHAUFFART ont publié une observation de cirrhose hypertrophique pigmentaire avec diabète sucré, appelée ensuite (1885) par Pierre MARIE, diabète bronzé.

En 1895, la maladie a été étudiée cliniquement par DUTOURNIER et anatomiquement par LETULLE.

En 1912, CLAUDE et SOURDEL ont publié un mémoire sur l'hémosidérose viscérale et insuffisance pluri-glandulaire.

VON RECKLINGHAUSEN a appelé hémochromatose une association de sclérose viscérale et d'une surcharge par hémosidérine ; cette surcharge lui semblait due à la dégradation de l'hémoglobine. Ce terme est resté et désigne une infiltration viscérale, surtout hépatique, par les pigments ferriques, associée à une sclérose locale.

EPPINGER pensait à une rétention du fer par diminution de l'excrétion.

HEILMEYER et PLÖTNER ont observé l'augmentation du fer sérique dans l'hémochromatose.

De nombreux auteurs ont étudié l'hémochromatose, en particulier SHELDON, ALTHAUSEN, AUBIN, FINCH [26, 27, 28], FIESSINGER, DARNIS, CONTE, JUSTIN-BESANÇON et ses collaborateurs [34], ALPER, PETERSON, DREYFUS et SCHAPIRA [24], qui ont fait des travaux sur le cycle du fer.

ROSSELIN [43] a constaté que le renouvellement du fer au cours de l'affection était augmenté, que la période de disparition du fer injecté était allongé, enfin que la fixation globulaire était faible, tandis que celle du foie était augmentée.

Ces dernières années, on s'est beaucoup intéressé au caractère génétique et à la thérapeutique de cette maladie. Le mécanisme exact

de l'affection n'est donc pas encore complètement éclairci, néanmoins ces nombreux travaux ont permis de faire des diagnostics plus précis et d'appliquer des traitements plus actifs.

Depuis une quinzaine d'années, des observations d'hémochromatose avec troubles neuro-psychiques ont été publiées, en particulier par CACHERA et LAMOTTE [14], SIGWALD et RAVERDY [41], et Boudin [9]. Les rapports de cette association ne sont pas encore bien établis.

GENERALITES

L'hémochromatose est une maladie assez répandue. Les diabétologues qui la découvrent à un stade évolué, la trouvent dans 1 % des cas. Elle se voit plus souvent chez l'homme (8 à 10 pour 1 femme). Du fait de la longue tolérance, on ne découvre cette maladie qu'à l'âge mûr (quarante à soixante ans), mais elle peut se voir chez les jeunes entre vingt et trente ans.

Les facteurs toxiques, infectieux, parasitaires, ainsi que les transfusions, interviennent surtout dans la constitution d'hémochromatoses secondaires. Mais l'alcoolisme peut compliquer une cirrhose pigmentée idiopathique méconnue et sembler la révéler.

La fréquence d'observations d'hémochromatoses familiales a amené à la conception d'Even congénitale et héréditaire du métabolisme du fer. On admet qu'il s'agit d'une affection génétique. Le malade est porteur d'un gène « hypersidérémique » qui accroît l'absorption du fer. La transmission qui se ferait en dominance (à très forte prédominance masculine) est difficile à constater à cause du caractère tardif du diagnostic (les parents étant le plus souvent décédés). Mais les explorations biologiques, les ponctions-biopsies du foie chez les descendants augmentent le nombre des découvertes.

La forme habituelle s'observe chez des sujets hétérozygotes pour le gène « hypersidérémique ». La forme juvénile se voit chez les sujets homozygotes. Cette forme des jeunes est plus sévère et plus complète du point de vue clinique.

L'évolution lente est modifiée par les règles chez la femme.

L'hémochromatose peut être révélée plus rapidement par un apport ferrique massif dans l'alimentation, par une transfusion, une thérapeutique martiale.

OBSERVATION

Monsieur L..., âgé de soixante-quatre ans, comptable, est adressé à Lariboisière dans le Service du Docteur SCHWOB, le 4 juillet 1964 pour :

- diabète ;
- et troubles psychiques.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Les troubles débutent en juin 1964 par une balanite importante qui nécessite l'hospitalisation en clinique, le 2 juillet 1964.

Les examens de laboratoire aussitôt pratiqués révèlent :

- une glycosurie à 64,42 g %₀₀ ;
- une glycémie à 2,82 g %₀₀ ;
- une albuminurie à 15 g %₀₀.

Donc, découverte d'un diabète et diabète qui serait apparu subitement car, d'une part, des symptômes tels polyurie et polyphagie se sont manifestés récemment, et d'autre part, les examens d'urines antérieurs ont été négatifs.

Des troubles psychiques, de développement progressif depuis deux ans et faits de période d'excitations, de jovialité, d'exubérance entrecoupées de somnolence motivent la consultation d'un neurologue.

Cette association troubles psychiques plus diabète amène à discuter :

1° Soit des troubles psychopathiques artériopathiques pré-déméntiels secondaires à un diabète passé inaperçu.

2° Soit la possibilité d'une tumeur de la région médiane (tumeur du troisième ventricule ou tumeur hypophysaire) responsable et des troubles psychiques et du diabète apparemment récent.

3° Soit une affection encéphalitique.

4° Soit une coïncidence, car les troubles psychiques avaient une note particulière, comme on le reverra.

Le malade est adressé dans le Service du Docteur SCHWOB où il entre le 4 juillet 1964.

EXAMEN

Trois troubles dominant :

- le diabète ;
- la mélanodermie ;
- les troubles psychiques.

a) EXAMEN PSYCHIQUE

Dans le Service, Monsieur L... se présente d'emblée comme un malade mental ; son exubérance dans ses propos, ses déplacements incessants traduisent un état d'excitation psycho-motrice.

Dès la prise de contact, la logorrhée du malade transforme pratiquement la conversation en un monologue au cours duquel on notera une franche euphorie et une familiarité inhabituelle.

De fréquents jeux de mots à teneur souvent érotique viennent émailler ses propos.

Il est difficile de le faire passer d'un sujet à un autre, mais la poursuite de ses propos reste logique.

Contrastant avec cette grande animation verbale et gestuelle que l'on peut déclencher facilement, on observe également chez ce malade d'autres périodes de somnolence ou d'indifférence ; il se désintéresse notamment de l'examen physique, des prélèvements sanguins, de la ponction lombaire.

Dès qu'on entame la conversation, Monsieur L... s'anime aussitôt, il extériorise jovialité et satisfaction d'avoir un auditoire et utilise un langage emphatique et précieux. Sa *loquacité* redevient intarissable dès qu'on lui parle. Il détaille alors volontiers sur un mode *mégalo-maniaque* sa bonne condition physique, ses prouesses sportives, ses hauts faits professionnels qui lui ont valu de multiples décorations et une promotion dans son travail qui n'a été freinée, dit-il, que par la jalousie de certains.

S'il est incontestable que la manière dont Monsieur L... s'exprime s'avère pathologique, la substance de son récit est cependant dans l'ensemble véridique. Sa biographie nous révèle en effet une tendance à l'hyperactivité qui est assez ancienne et qui touche de nombreux domaines (profession, sport, art, œuvre sociale).

Là se résume le tableau psychique de Monsieur L..., car il n'y a pas de détérioration intellectuelle ; il réalise normalement son travail de comptable et parle avec compétence des sujets qu'il aborde.

Son jugement, sa mémoire ne sont pas perturbés.

L'orientation temporo-spatiale est conservée.

Seule l'auto-critique est perturbée, mais il n'y a aucun trouble du comportement dans ses relations avec autrui.

b) EXAMEN NEUROLOGIQUE

Le malade ne se plaint ni de céphalées, ni de troubles oculaires.

Il n'y a pas de douleur à la pression des fosses temporales.

Il n'y a pas de signes méningés.

La force musculaire segmentaire, la marche et le tonus sont normaux.

A part un léger tremblement, il n'y a pas de mouvements anormaux.

Les sensibilités subjective et objective superficielle et profonde sont normales.

Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux.

Le réflexe cutané plantaire est en flexion.

On note une légère hypermétrie.

Les paires crâniennes sont normales.

Il n'y a pas de grasping.

Il n'y a pas d'aphasie.

Les praxies sont normales.

c) EXAMEN DE LA PEAU ET DES PHANÈRES

On est frappé par une mélanodermie.

Il s'agit d'une teinte gris sale des téguments, plus intense au niveau de la face, des mains, des avant-bras et des jambes.

Elle respecte paumes et plantes.

Les muqueuses ne sont pas atteintes.

Par ailleurs, on note une certaine dépilation.

d) EXAMEN ABDOMINAL

Le foie affleure le rebord costal :

— il mesure 13 cm sur la ligne mamelonnaire ;

— il est de consistance dure, son bord antérieur est tranchant ;

— il n'est pas douloureux.

Il n'y a pas de reflux hépato-jugulaire.

La rate n'est pas perçue.

Il n'y a pas de circulation collatérale.

e) EXAMEN CARDIO-VASCULAIRE

A l'auscultation, le cœur est régulier, bien frappé.

La pression artérielle est à 12-7.

Les artères périphériques sont bien perçues.

f) EXAMEN PULMONAIRE

Il est normal tant cliniquement que radiologiquement.

g) EXAMEN GÉNITAL

Normal cliniquement en dehors de la balanite.

ANTECEDENTS

a) ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

Médicaux :

— Pneumonie à trente-six ans.

- Pas de notion de maladie vénérienne.
- Il n'y a pas d'éthylisme, ce qui est confirmé et par l'interrogatoire du malade et par celui de son entourage.

Chirurgicaux :

- Fracture de l'humérus.

Sociaux :

- Marié sans enfants.

b) ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES

Ils sont difficiles à préciser, Monsieur L... ayant peu de contact avec sa famille depuis longtemps.

- Père : âgé de quatre-vingt-douze ans, a subi trois interventions chirurgicales (hernie inguinale, fracture du col du fémur, prostatectomie).

- Mère : âgée de quatre-vingt-six ans ; une intervention pour fibrome utérin. Le malade a une sœur âgée de soixante et un ans, apparemment bien portante.

Du côté paternel, trois oncles et trois tantes seraient décédés vers l'âge de trente-cinq - quarante ans (affections non précisées).

Au total : il s'agit donc d'une association de troubles psychiques du type hypomaniaque sur fond intellectuel bien conservé avec diabète et mélanodermie.

I) On évoque donc les diagnostics suivants pour les éliminer par les examens complémentaires :

1) Une tumeur cérébrale :

Devant la jovialité et l'indifférence momentanée à certaines douleurs, l'absence de signes cliniques, l'évolution progressive.

Mais il n'y a pas de signes d'hypertension intra-crânienne.

L'encéphalographie gazeuse est normale.

L'électro-encéphalogramme montre (Docteur M. DONDEY) :

a) Tracé altéré :

- l'activité de base est représentée par un rythme thêta généralisé, voisin de 6 c/s, un peu instable, symétrique sans réactivité ;
- on recueille surtout sous hyperpnée des décharges lentes, polymorphes, voisines de 1,5 c/s, qui s'expriment sur le tiers inférieur du sclap ; parfois, elles sont moins lentes et moins amples.

b) En bref :

- signes lésionnels diffus dont on ne peut préciser le degré d'organicité.

2) Une complication diabétique :

Mais l'état vasculaire périphérique est cliniquement normal, les artères sont souples et les pouls bien perçus.

D'autre part, l'examen du fond de l'œil est normal.

3) *Une paralysie générale :*

Mais il n'existe aucun signe clinique ou humoral de syphilis.

Le liquide céphalo-rachidien est clair ; il contient :

- 0,6 élément par mm³ ;
- 0,30 g/l d'albumine ;
- 1,40 g/l de glucose ;
- 6,40 g/l de chlorures ;
- la réaction de Bordet-Wassermann est négative ;
- le benjoin colloïdal est normal.

II) *On retient le diagnostic d'hémochromatose devant la mélanodermie, le diabète :*

A) CE DIAGNOSTIC EST AFFIRMÉ PAR :

1) *Le dosage du fer sérique :*

Son taux à différents examens est à :

- 130 γ % ;
- 178 γ % ;
- 189 γ %.

Dosage par la méthode de la batho-phénantroline qui donne comme taux normal : 100 γ % $\pm$ 20 γ %.

Donc, fer sérique modérément augmenté.

2) *Coefficient de saturation de la sidérophiline : 94 %.*

Normalement : 0,35 à 0,40 %.

Donc, saturation nettement pathologique.

3) *La biopsie hépatique* confirme le diagnostic en montrant (Docteur GARELLY) :

— Foie non augmenté de volume, mais dur à la ponction-fragments dissociés.

Compte rendu histologique : ce fragment hépatique présente des lésions de cirrhose, avec une sclérose annulaire prédominant dans la région portale et divisant le foie en nodules. Des cellules inflammatoires mononucléées et de nombreux néo-canalicules biliaires sont visibles au niveau des espaces portes. Les hépatocytes sont le siège d'une stéatose macro-vacuolaire, surtout il existe des dépôts de pigments ferriques prédominant dans la région péri-portale.

L'aspect histologique est celui d'une hémochromatose.

B) CETTE HÉMOCHROMATOSE EST PRIMITIVE EN EFFET :

1° On n'a retrouvé aucune notion d'alcoolisme.

2° Il n'y a pas d'hémopathie, la numération et la formule sanguines sont normales :

- Hématies : 4.580.000.
- Leucocytes : 6.400.

- Polynucléaires neutrophiles : 58 %.
- Polynucléaires éosinophiles : 2 %.
- Polynucléaires basophiles : 1 %.
- Petits lymphocytes : 27 %.
- Grands lymphocytes : 8 %.
- Monocytes : 4 %.

3° Il n'y a pas d'antécédents d'intoxication.

4° Ni de transfusions.

III) *Sachant que l'hémochromatose touche de nombreux viscères, un bilan est pratiqué :*

- 1) Du diabète.
- 2) Hépatique.
- 3) Endocrinien.
- 4) Cardiaque.

1) *Bilan du diabète :*

- Glycémie : 3 g/l.
- Glycosurie : 69 g par 24 heures (46 g ‰).
- Pas de corps cétoniques dans les urines.
- Réserve alcaline : 54 volumes.
- Examen du fond d'œil : normal.

Il n'existe donc pas d'acidocétose et l'état vasculaire est bon.

2) *Bilan hépatique :*

- Cholestérol total : 2,30 g/l.
- Cholestérol estérifié : 1,45 g/l.
- Rapport : 0,63.
- Taux de prothrombine : 75 %.
- Protides totaux : 63 g/l.
- Sérine : 41 g/l.
- Globuline : 22 g/l.
- Rapport S/G : 1,90.
- Tests de floculation :
 - Mac Lagan : 97 U.M. (normale : 20-25).
 - Kunkel-zinc : 42 U.M. (normale $\leq$ 40 à 60).
 - Gros : 1,9 ml (normale $> 1,9 < 3$).
- Epreuve à la B.S.P. :
 - Après 15 minutes : 35 % (normale : < 25 %).
 - Après 45 minutes : 5 % (normale : < 5 %).

Au total : les fonctions hépatiques sont dans l'ensemble bien conservées. Parmi les tests de floculation, seul le test de Mac Lagan est perturbé et l'on note une rétention légèrement plus élevée que la normale de B.S.P.

3) *Bilan endocrinien :*

17-cétostéroïdes urinaires : élimination en mg de déhydro-épiandrostérone par 24 heures : 1,45 mg (normalement : 13 à 17 mg chez l'homme).

17-hydroxycorticostéroïdes urinaires : élimination exprimée en mg de cortisone par 24 heures : 1,10 mg (normalement : $6,5 \pm 2$ mg chez l'homme).

Donc, excrétion urinaire franchement abaissée.

Test de Thorn :

	Urine témoin avant ACTH	Urine pendant ACTH	Urine après ACTH
Volume urinaire (en ml par 24 h.)	1050	1000	900
Créatinine (en g par 24 h.)	0,75	0,80	0,75
Dosage des 17 céto (en mg par 24 h.)	2,8	4	3,2
Dosage des 17 hydroxy (en mg par 24 h.)	1,15	5	2,7

Il y a une réponse faible, mais réponse cependant. Il ne semble donc pas s'agir d'une insuffisance surrénale isolée, mais d'une insuffisance polyendocrinienne avec participation hypophysaire vraisemblable.

4) *Bilan cardiaque :*

La radiographie thoracique révèle un gros ventricule gauche et un cœur couché.

L'électrocardiogramme montre :

- un rythme régulier ;
- un axe gauche ;
- une rotation antihoraire (ondes S1-Q3) ;
- une zone de transition en V2.

Dans l'ensemble, aspect d'hypertrophie ventriculaire gauche.

TRAITEMENT

Depuis le 4 juillet 1964 :

- 1) Diabinese : 2 comprimés par jour.
- 2) Glucophage : 3 comprimés par jour.
- 3) Procalmadiol : 3 comprimés par jour.
- 4) Terramycine : 1,50 g par jour.

Du 12 septembre au 27 septembre 1964 :

Desferrioxamine intra-musculaire : 2×500 mg par jour.

EVOLUTION

I) *Evolution clinique*

1° Amélioration relative des troubles psychiques, avec persistance du fond hypomaniaque. Le malade reste plus calme. Les bouffées d'excitation sont beaucoup moins marquées et la logorrhée moins incessante.

2° La mélanodermie semble avoir diminué.

3° L'élimination du fer s'est très nettement élevée au cours du traitement.

4° Le diabète est équilibré.

II) *Evolution biologique*

1) Evolution du diabète sous l'influence du traitement

Dates	Glycémie (en g/l)	Glycosurie (en g/l)	Cycle glycémique					
			8 h.	12 h.	16 h.	20 h.	24 h.	8 h.
4.7.64	3							
6.7.64	3,60							
15.7.64		traces						
16.7.64			2,70	3,40	4	4	3,20	3,10
20.7.64	3							
21.7.64		46						
25.7.64	2,20							
31.7.64	2							
1.8.64		5						
6.8.64			2	2	1,90	1,65		2
8.8.64		9,20						
1.9.64			1,90	2,30	1,40	1,75	1,55	1,75
22.9.64		5,45	1,75	2,20	1,35	1,55	2,60	2,20
1.10.64			1,80	1,90	1,05	1,10	1,25	1,55

2) Evolution biologique de l'hémochromatose

ates	Fer sérique méthode de la batho-phénantroline N = 100 γ % $\pm$ 20 γ %	Capacité latente de fixation	Coefficient de saturation de la sidérophiline N = 0,35 à 0,40 %	Fer urinaire méthode de la batho-phénantroline N = 0,50 à 1 mg/24 h.	Traitement
.64	130 γ %		55 %		
.64				2,75 mg/24 h.	
.64	178 γ %	10 γ %	94 %		
.64					Desferrioxamine IM 2 x 500 mg
.64					D. 2 x 500 mg IM
.64				11,20 mg/24 h.	D. 2 x 500 mg IM
.64	180 γ %		86 %	9,10 mg/24 h.	D. 2 x 500 mg IM
.64					D. 2 x 500 mg IM
.64					D. 2 x 500 mg IM
.64					D. 2 x 500 mg IM
.64					D. 2 x 500 mg IM
.64					D. 2 x 500 mg IM
.64	150 γ %		85 %	5,7 mg/24 h.	D. 2 x 500 mg IM
.64					D. 2 x 500 mg IM
.64					D. 2 x 500 mg IM
.64				4,75 mg/24 h.	D. 2 x 500 mg IM
.64					D. 2 x 500 mg IM
.64					D. 2 x 500 mg IM
.64	190 γ %			5,25 mg/24 h.	

En résumé, il s'agit d'une hémochromatose idiopathique dont le diabète est équilibré par diabinèse et glucophage et qui s'accompagne d'une insuffisance poly-endocrinienne et de troubles psychiques isolés sans explications (liquide céphalo-rachidien, réactions sérologiques, examen du fond d'œil, encéphalographie gazeuse sont normaux ; l'électro-encéphalogramme est peu perturbé). La cirrhose confirmée par l'examen histologique est bien compensée et ne s'accompagne pratiquement d'aucun déficit fonctionnel du foie.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU SYSTEME NERVEUX AU COURS DE L'HEMOCHROMATOSE

Le tissu nerveux lui-même est indemne de tout dépôt ferrique.

Les plexus choroïdes sont assez souvent atteints : le fer se place soit dans l'épithélium, soit dans les concrétions calcaires qui se forment fréquemment dans leurs axes mésenchymateux.

BOUDIN [9] signale que l'*area postrema* du quatrième ventricule et la paroi du troisième ventricule peuvent également être le siège de dépôts ferriques.

Donc, contrairement à ce qui se passe pour les autres organes où les lésions sont bien nettes, on n'a pour ainsi dire rien constaté d'anormal au niveau du système nerveux central.

DISCUSSION

Nous allons maintenant passer en revue les observations d'hémochromatoses idiopathiques accompagnées de troubles neuro-psychiques.

Les publications sont peu nombreuses. Nous les classerons en deux catégories en commençant par les observations anatomo-cliniques décrites comme hémochromatoses du système nerveux central, afin de les éliminer aussitôt de la discussion pour les raisons que nous verrons plus loin.

I) LES OBSERVATIONS DÉCRITES COMME HÉMOCHROMATOSES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

1) La première publication est due à CAMMERMEYER [15]. Elle date de 1947. Elle concerne des dépôts de fer dans les régions paraventriculaires du cerveau.

Il s'agissait d'un sujet de sexe masculin présentant : surdité, aréflexie vestibulaire, troubles de la marche et débilité mentale.

2) En 1948, Miss NEUMANN [38] décrit un syndrome neurologique fait d'ataxie et de surdité. Le malade devient grabataire. Il présente des signes d'atteinte pyramidale spasmodique. Il meurt au bout de dix ans.

A l'examen anatomo-pathologique, elle constate la présence de dépôts ferriques sous-arachnoïdiens.

3) GARCIN et LAPRESLE [29] ont publié, en 1957, une observation de surcharge ferrique du système nerveux central.

GARCIN fait avec beaucoup de raisons la critique des cas précédemment attribués à une hémochromatose :

- il fait remarquer que dans aucune des observations citées ne furent constatés les signes cliniques, biologiques et anatomiques nécessaires au diagnostic d'hémochromatose ;

- il pense que, comme dans son cas, ces curieuses surcharges ferriques du système nerveux central doivent être considérées comme des hémositéroses régionales, séquelles vraisemblables d'une hémorragie méningée.

II) LES HÉMOCHROMATOSES S'ACCOMPAGNANT DE TROUBLES NEURO-PSYCHIQUES

Pour ces différentes observations, il s'agit de troubles neuro-psychiques sans preuves histologiques.

1) En 1948, CACHERA et LAMOTTE [14] publient une observation dans laquelle un malade présentait :

- des accès de diplopie ;
- un syndrome vestibulaire central ;
- accompagnés d'une insuffisance thyroïdienne.

C'est à cette insuffisance thyroïdienne que les auteurs rattachent les troubles nerveux. D'ailleurs, le syndrome neurologique régressa sous opothérapie thyroïdienne.

2) WEILL [47], dans sa thèse datant de 1954, décrit des troubles psychiques.

Dans 3 de ses cas, il a constaté l'existence d'un certain déséquilibre psychique, d'instabilité, d'inquiétude, avec alternance de dépression et d'excitations.

Par ailleurs, un de ces malades avait une fille arriérée et l'enfant d'un autre souffrait de myopathie.

L'examen neurologique a toujours été négatif.

L'examen anatomique n'a pas été pratiqué.

3) S. FINCH et C.A. FINCH [27] parlent d'états dépressifs et de psycho-névroses.

Ces auteurs qui ont décrit des troubles psychiques au cours de l'hémochromatose, rapprochent ces manifestations de celles qu'entraîne la maladie de Wilson et comparent les conséquences d'un trouble du métabolisme du cuivre et du fer.

4) En décembre 1962, Ph. RAVERDY, Mme P. CHRISTOPHE et J. SIGWALD [41] publient deux observations familiales.

Il s'agit d'épilepsie accompagnant l'hémochromatose.

Dans chaque famille, le père avait une cirrhose bronzée.

L'un des deux a fait une crise d'épilepsie ; ses deux filles sont également épileptiques. Le dosage du fer sérique pratiqué pour cha-

cune d'elles se révèle très élevé : 185 γ % et 380 γ %. Une ponction-biopsie hépatique pratiquée chez la plus jeune, dans le Service du Docteur CAROLI, a montré : « Par coloration spécifique des pigments ferriques, la présence dans les cytoplasmes de quelques hépatocytes, d'une très discrète et très fine figuration de pigments ferriques. »

Dans l'autre famille, il y a aussi deux filles. L'une d'elles est épileptique et son fer sérique est augmenté. L'autre n'a pas fait de crises, mais son électro-encéphalogramme contient des pointes et son fer sérique est normal.

Dans aucun cas, les examens anatomiques ont été pratiqués.

Dans la première famille, les auteurs ont constaté un certain paralélisme entre les signes biologiques d'hémochromatose et l'épilepsie. En effet, le traitement anticomitial a été interrompu pour une des sœurs, les crises ne sont pas réapparues et le fer sérique est redevenu normal, comme le coefficient de saturation de la sidérophiline. L'autre sœur a une comitialité difficile à contrôler. C'est chez elle que la ponction-biopsie a montré la réalité de l'hémosidérose hépatique.

5) En novembre 1963, G. BOUDIN, A. LAURAS et BEN ISMAÏL [9] publient une observation d'hémochromatose idiopathique avec manifestations neuro-psychiques.

Il s'agit d'un malade hémochromatosique où l'élément familial est certain.

Au point de vue neuro-psychique, on note :

a) D'abord pendant deux ans :

- modification du caractère ;
- ébauches d'idées délirantes ;
- préoccupations hypocondriaques.

b) A la suite d'une hospitalisation en gastro-entérologie, le malade fait une fugue. Son état délirant, désorienté et confus, nécessite son admission au Pavillon des Agités. On observe alors :

- une anxiété extrême ;
- puis : dysarthrie, raideur extra-pyramidale et syndrome de Parinaud ;
- accompagnés un peu plus tard de : tremblement d'attitude et de signes pyramidaux ;
- le liquide céphalo-rachidien est hyperalbumineux ;
- l'E.E.G. perturbé discrètement de façon diffuse ;
- pendant dix jours : anxiété et subconfusion persistent ;
- les préoccupations hypocondriaques durent des mois ;
- les signes neurologiques persistent six semaines et régissent ;

- mais alors que l'amélioration se confirme, deux crises d'épilepsie généralisée se manifestent (au bout de deux mois). L'E.E.G. montre de très nombreux éléments paroxystiques ;
- il n'y a pas aggravation des autres signes, ni apparition de signes nouveaux.

Au bout de quatre mois d'hospitalisation, le malade sort. Seule persiste une discrète dysarthrie.

Avec trois ans de recul, on ne note pas de signes neurologiques, le malade va bien au point de vue psychique, l'E.E.G. est normal. Le travail a été repris à mi-temps.

Telles sont certaines manifestations neuro-psychiques qui ont pu être observées au cours de l'hémochromatose et qui ont fait l'objet de publications.

* *

La discussion se présente donc ainsi :

a) D'une part, nous avons l'hémochromatose, maladie nettement individualisée au point de vue anatomo-pathologique, du moins en ce qui concerne certains organes, mais moins bien expliquée dans sa pathogénie.

b) D'autre part, possibilité dans certains cas pour cette maladie de s'accompagner de troubles neuro-psychiques, alors qu'aucune lésion anatomique n'a été constatée au niveau du système nerveux central en dehors de celles citées.

Les problèmes sont les suivants :

1° Peut-on rattacher ces troubles neuro-psychiques à l'hémochromatose ?

2° S'agit-il d'une coïncidence ?

3° Le trouble du métabolisme du fer est-il à l'origine des troubles nerveux observés ?

APPORT DE LA LITTÉRATURE

I) ARGUMENTS CONTRE LE RAPPORT DE CAUSE A EFFET

1) *L'absence de preuves histologiques* : les différentes observations sont purement cliniques.

Les examens anatomiques du système nerveux central pratiqués sur des sujets hémochromatosiques se sont révélés pratiquement négatifs. Cette maladie si diffuse semble donc respecter le système nerveux, du moins en ce qui concerne ses lésions habituelles, c'est-à-dire les dépôts ferriques.

2) *La rareté des observations* : les observations d'hémochromatose idiopathique accompagnée de troubles neuro-psychiques sont peu nombreuses. Ceci est peut-être dû au fait que les troubles neurologiques ne sont pas systématiquement recherchés au cours de la maladie.

3) *L'absence d'homogénéité des troubles psychiques observés* : mais l'absence d'homogénéité n'est pas une preuve formelle d'un terrain à constitution psychiatrique.

D'ailleurs il faut, comme le souligne BOUDIN [9], apporter deux correctifs :

- les troubles neuro-psychiques n'existaient pas dans les observations où l'on a fait une étude histologique du système nerveux central ;
- il est possible que les troubles ne soient pas dus à un dépôt de fer, mais à un processus métabolique de la maladie.

II) ARGUMENTS POUR LE RAPPORT DE CAUSE A EFFET

1) *Les observations qui se multiplient* : évidemment, si elles sont peu nombreuses, il faut bien remarquer que depuis une quinzaine d'années les publications commencent à se multiplier.

2) *L'absence d'explication aux troubles neuro-psychiques* : à part l'observation de CACHERA et LAMOTTE où les troubles nerveux semblent se rapporter à un dysfonctionnement thyroïdien, rien ne vient expliquer ces troubles dans les autres publications.

Ni les antécédents, ni les examens complémentaires ne viennent fournir une étiologie.

Et si l'on considère le cas de notre malade, on voit que :

a) Les troubles psychiques sont apparus en même temps que la mélanodermie.

b) Les examens complémentaires ont tous été négatifs.

c) Le traitement par chélateur du fer semble avoir eu une action bénéfique sur les troubles psychiques. Pour ce dernier point, nous ne pouvons conclure à une action directe du traitement sur les troubles psychiques. Il se peut très bien que ces troubles aient régressé spontanément, comme nous avons pu le constater dans l'observation de BOUDIN par exemple.

3) *L'absence de vérifications anatomiques* dans les cas d'hémochromatoses où il y avait cliniquement des troubles du système nerveux.

En effet, seuls des sujets indemnes de troubles neuro-psychiques ont été examinés.

4) *Le polymorphisme de la maladie* : l'hémochromatose, maladie métabolique, atteint presque tout l'organisme. Il est difficile de penser, jusqu'à preuve du contraire, qu'elle épargne le système nerveux central.

5) Enfin, *l'absence de lésions et surcharges ferriques* dans les cas anatomiques n'est pas un argument suffisant pour éliminer la possibilité de lésions nerveuses, qui de cette maladie métabolique peuvent relever d'autres pathogénies que de la simple surcharge ferrique.

On peut à ce propos faire un rapprochement avec la maladie de Wilson et la pseudo-sclérose de Westphall-Strumpell. Dans ces affections, les lésions cérébrales témoignent surtout d'un processus dégénératif à l'origine duquel les granulations de cuivre qui ont pu parfois être mises en évidence ne jouent probablement pas un rôle contingent et où le rôle principal dans les lésions nerveuses semble dévolue aux troubles du métabolisme protidique avec hyperaminoacidurie.

CONCLUSIONS

Nous avons observé un cas d'hémochromatose primitive idiopathique, jusque-là latente, où les manifestations neuro-psychiques étaient telles qu'elles avaient conduit le malade dans un service de neurologie ; c'est alors que l'hémochromatose a été découverte. La pigmentation était apparue en même temps que les troubles nerveux. Nous avons fait une étude critique dans ce cas.

Depuis une quinzaine d'années, il est paru un certain nombre d'observations d'hémochromatose associée à des troubles neuro-psychiques dont nous rapportons les principales.

Dans l'ignorance où l'on est de la nature exacte des troubles métaboliques et la pathogénie de l'hémochromatose, il est difficile de saisir le rapport qui existe entre cette affection et les troubles neuro-psychiques constatés. Ce problème est d'autant plus difficile que, comme dans notre cas, toutes les observations rapportées sont des observations uniquement cliniques, sans examen anatomique du système nerveux central.

Il est à noter, d'autre part, que les examens anatomiques de sujets hémochromatosiques, dans lesquels il n'était pas noté de troubles nerveux, ne font pas mention de lésions cérébrales et de surcharge ferrique à ce niveau. La recherche en est d'ailleurs rarement faite systématiquement.

Les rares cas anatomiques qui ont été présentés en raison de surcharges ferriques comme des hémochromatoses cérébrales, ne rentrent pas en réalité dans le cadre de cette maladie.

La fréquence, cependant, des troubles neuro-psychiques observés ces dernières années chez des sujets atteints d'hémochromatose, fait qu'il est difficile de considérer qu'il y a là une simple coïncidence. Il est logique de conclure à l'origine hémochromatosique de ceux-ci.

Nous versions donc notre observation au dossier des accidents neurologiques de l'hémochromatose. Nous pensons qu'il serait utile

à l'avenir, d'une part, de rechercher systématiquement les signes neurologiques éventuels chez tous les malades atteints d'hémochromatose idiopathique et, d'autre part, de faire un examen anatomo-pathologique du système nerveux chez tous les sujets décédés au cours d'une hémochromatose.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
BROUET

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBAHARY (C.), RENAULT (J.), LABARBE (P.) et GIRAUD (P.). — Le traitement des sidéroses par desferrioxamine B. (*Presse Médicale*, 1962, 70, n° 57, 2823.)
2. ALBEAUX-FERNET (M.) et coll. — L'atteinte des glandes endocrines dans l'hémochromatose (pancréas excepté). Etude de 6 cas. (*Semaine des Hôpitaux*, 1961, 55, 2237-2246.)
3. ANDRÉ (J.). — Le démembrement des hémochromatoses. (*Rev. Int. d'Hépatologie*, 1962, 11, 113-174.)
4. AZERAD (E.). — Le diabète bronzé. (*Semaine Hôp. Paris*, 1954; — *Arch. Biol.*, 1954, 30B, 25-31.)
5. AZERAD (E.), TUBIANA (M.), ROSSELIN (G.), KONDRAKIS (X.), LUBETZKI (J.) et GRATA (J.). — Etude du comportement du fer radioactif dans l'hémochromatose et la cirrhose alcoolique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1960, 17, 663-669.)
6. BERNARD (J.) et NAJEAU (Y.). — Les anémies hypochromes avec hyper-sidérémie. (*Revue Prat.*, 1961, 11, 567.)
7. BEZANÇON (F.), GENNES (L. DE), DELARUE (J.) et OUMANSKY. — Cirrhose pigmentaire avec I.C. et aplasies endocriniennes multiples. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1932, 967.)
8. BLUM (Mlle N.). — Le métabolisme du fer chez les descendants de l'hémochromatose. (*Thèse*, Paris, 1963, n° 813, 50 p.)
9. BOUDIN (G.), LAURAS (A.) et BEN ISMAÏL. — Manifestations neuro-psychiques au cours d'une hémochromatose idiopathique. (*Revue de Neurologie*, novembre 1963, 109, n° 5.)
10. BOULIN (R.) et BAMBERGER (J.). — L'hémochromatose familiale. (*Sem. Hôp.*, 1953, 29, 3153-3162.)
11. BOUSSER (J.) et PÉAN (G.). — Hémochromatose exogène post-transfusionnelle. Etude anatomique. (*Presse Médicale*, 1954, 62, 296.)

12. BOUSSER (J.) et PÉAN (G.). — Hémochromatose transfusionnelle. (*Bull. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1953, 69, 616.)
13. CACHERA (R.), DARNIS (F.), ROGÉ (J.) et SCHWAHMANN. — Premiers résultats du B.A.L. dans la thérapeutique de la cirrhose pigmentaire. (*Sem. Hôp. Paris, Arch. Biol. Méd.*, 1954, 4B, 216.)
14. CACHERA (R.), LAMOTTE (M.). — Myxœdème et signes neurologiques associés dans une cirrhose pigmentaire. (*Paris Méd.*, 1948, 38, 445-449.)
15. CAMMERMYER (J.). — Deposition of iron in paraventricular areas of the human brain in hemochromatosis. (*J. of Neuropath. and Exp. Neur.*, 1947, 6, 2, 111-127.)
16. CAROLI (J.) et ESTEVÉ (J.). — Le foie dans les hémochromatoses. (*Soc. Hôp. Paris, Arch. Biol. Méd.*, 1954, 30B, 19-24.)
17. CAZAL (P.) et MIROUZE (J.). — Etude histo-pathologique des surcharges sidériques en hépatologie. (*S.H. Pathologie et Biologie*, 1958, 6, 845-855.)
18. CHICHE (P.), CARAMANIAN (M.), GODEAU (P.), GEORGES (R.) et LUCCHINI (B.). — Hémochromatose avec insuffisance cardiaque. Etude clinique, hémodynamique et anatomique d'une observation. (*Presse Méd.*, 1958, 66, 1681-1684.)
19. CONTE (M.) et coll. — Les hémochromatoses idiopathiques. A propos de 16 observations. (*Sem. Hôp.*, 1959, 11, 465-472.)
20. DARNIS (F.). — L'hémochromatose idiopathique familiale. (*Revue des Praticiens*, 1958, 8, 2985-3008.)
21. DELVAY (Ch.) et coll. — La biopsie gastrique comme procédé de diagnostic des hémochromatoses. (*Ann. Anat. Path.*, 1956, 1, 375-384.)
22. DELVÉ (R.). — Aspects familiaux et cirrhose bronzée. (*Sem. Hôp. Paris, Arch. Biol. Méd.*, 1954, 3B, 145-149.)
23. DELBARRE (F.). — Ostéoporose des hémochromatoses. (*Sem. Hôp. Paris*, 1958, 16, 372-384.)
24. DREYFUS (J.C.) et SCHAPIRA (G.). — Le fer. Biochimie, physiologie, pathologie. (Paris, Exp. Sc., 1958.)
25. EVEN. — Les cirrhoses pigmentaires. (*Thèse Méd.*, Paris, 1932.)
26. FINCH (S.), HASKINS (D.) et FINCH (C.A.). — Iron metabolism. Hematopoiesis following phlebotomy. (*J. Clin. Invest.*, 1949, 29, 1078.)
27. FINCH (S.) et FINCH (C.A.). — Idiopathic hemochromatosis and iron storage disease. Iron metabolism in hemochromatosis. (*Medicine*, 1955, 34, 381-430.)
28. FINCH (C.A.). — Iron metabolism in hemochromatosis. (*J. of Clin. Inv.*, 1949, 28, 781.)

29. GARCIN (R.) et LAPRESLE. — Sur un cas de surcharge ferrique du système nerveux central. (*Revue Neur.*, décembre 1957, 97, n° 6, 417-432.)
30. GENNES (L. DE), MARONDEAU (D.) et BRICAIRE (H.). — Cirrhose pigmentaire avec troubles endocriniens. Action de la testostérone. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1944, 68, 336-338.)
31. GILBERT-DREYFUS et SAVOIE (J.C.). — Insuffisance testiculaire dans l'hémochromatose. A propos de 14 cas. (*Sem. Hôp. Paris*, 1954, 30, 3527-3541.)
32. GIRARD (M.) et coll. — Valeur thérapeutique et diagnostique de la sidérémie provoquée par les chélateurs dans l'hémochromatose. (*Journal Méd. Lyon*, 1958, 39, 913, 87-94.)
33. GRANICK (S.) et MICHAELIS. — The presence of ferritin in the duodenal mucosa and liver in hemochromatoses. (*Proceed. of th. Soc. for Exp. Biol. and Med.*, 1947.)
34. JUSTIN-BESANÇON (L.), LAMOTTE (M.), LAMOTTE-BARILLON (S.), GRIVAUX (M.), DEUIL (R.) et PRISCO (E. DE). — A propos des hémochromatoses. (*Revue Méd. Franç.*, décembre 1960, 873-889.)
35. LAMY (M.) et FRÉZAL (J.). — L'hémochromatose, maladie génétique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1958, 74, 369-371.)
36. LEWIS (J.) et DARJA (M.). — Le système nerveux central dans l'hémochromatose. (*Neurology*, juin 1963.)
37. NERVILLE et coll. — Etude de la variation du fer sérique et du fer urinaire dans un cas d'hémochromatose traitée par E.D.T.A. (*Arch. Mal. App. Dig.*, juin 1958, 47, 6, 751-757.)
38. NEUMANN (M.A.). — Hemochromatosis of the central nervous system. (*Journal of Neuro. Pathol. and Exp. Neuro.*, 1948, 7, 1, 19-34.)
39. OTT (B.). — Modifications psychiques dans l'hémochromatose. (*Nervenarzt*, 20 avril 1957, 28, n° 8, 356-360.)
40. PIRART (J.) et GATEZ (P.). — L'étiologie de l'hémochromatose non transfusionnelle. Revue de la question. Etude de l'hérédité dans 21 familles. (*Sem. Hôp. Paris*, 1958, 29, 1042-1151.)
41. RAVERDY (Ph.), CHRISTOPHE (P.) et SIGWALD (J.). — Epilepsie et hémochromatose, deux observations familiales. (*Revue Neurologique*, 1962, 107, 6, 530-533.)
42. ROSENTHAL (P.). — Sidérose des zones limitantes du système nerveux central. (*Deutsche Ztschr. Nervenk.*, 1938, 178, n° 4, 431-472.)
43. ROSSELIN (G.). — Aspects biologiques de l'hémochromatose primitive. (*Thèse*, Paris, 1962.)
44. UHRY (P.) et coll. — Hémochromatose et insulino-résistance. Action des chélateurs et de l'A.C.T.H. (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 1957, 31-32, 1062-1067.)

45. VANNETTI (A.) et BLANC (B.). — Comportement de la transferrine dans l'hémochromatose et dans les lésions hépatiques. (*Schw. Med. Woch.*, 24 août 1963.)
46. WARTER (J.) et WEILL (J.P.). — Les agents chélateurs dans l'hémochromatose. Méthode de thérapeutique ou de diagnostic. (*Presse Méd.*, août 1957, 65, 1371-1373.)
47. WEILL (J.P.). — Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire. (*Thèse Médicale*, Strasbourg, 1954, imprimée.)

